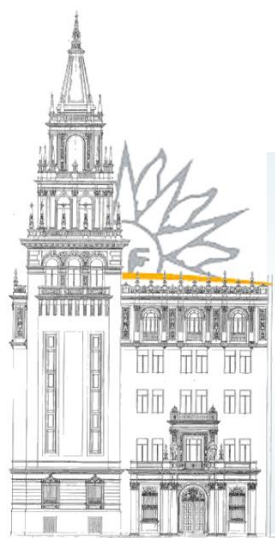


Marzo 2012

**ADALIMUMAB Y USTEKINUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS
CRÓNICA**



DIVISIÓN EVALUACIÓN SANITARIA
DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
URUGUAY

EVALUACIÓN
TECNOLOGÍAS
SANITARIAS

Informe Público

IP-03-012-028



EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Adalimumab y ustekinumab para el tratamiento de la psoriasis crónica

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

La siguiente evaluación se elaboró a solicitud de la Dirección General de la Salud con el fin de decidir la incorporación de Adalimumab (Humira®) y Ustekinumab (Stelara®) para el tratamiento de la psoriasis crónica al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

La información contenida en este documento tiene como principal objetivo apoyar la toma de decisión sobre el ingreso de este medicamento al FTM. Este informe no sustituye las decisiones clínicas consideradas en pacientes específicos, por lo que además no interviene en guías o pautas de práctica clínica.

Declaración de conflictos de interés. Los autores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a des@msp.gub.uy

Autor:	Nicolás González Vacarezza
Supervisión Científica:	Alicia Alemán
Revisión Clínica:	Álvaro Díaz Berenguer
Coordinación General:	Ana Pérez Galán
Edición del documento:	Lucía M. Mussio

Derechos de autor ©. Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.



TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	8
DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA EN EVALUACIÓN.....	9
Medicamentos en evaluación	9
OBJETIVOS.....	10
Objetivo principal.....	10
Objetivos específicos.....	10
METODOLOGÍA.....	10
Estrategia.....	10
RESULTADOS.....	14
Resultados de la búsqueda.	14
Resultados de eficacia – comparaciones directas (adalimumab versus placebo y ustekinumab versus placebo).	19
Resultados de seguridad – comparaciones directas (adalimumab versus placebo y ustekinumab versus placebo).	19
Resultados de eficacia – comparaciones indirectas (adalimumab versus ustekinumab).....	20
Otras consideraciones	21
Evaluaciones de tecnologías de otras Autoridades Sanitarias.....	22
Consideraciones farmacoeconómicas.....	25
Discusión	26
Bibliografía	28
Anexo.....	32



ADALIMUMAB Y USTEKINUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS CRÓNICA.

RESUMEN

Introducción. La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a entre un 1 y un 2 % de la población, caracterizándose por su gran heterogeneidad clínica, con periodos de remisión y exacerbación, presentando manifestaciones cutáneas y extracutáneas, particularmente en la artritis psoriásica. En un 20 % de los pacientes la severidad de la enfermedad se considera moderada a grave, y justifica en ocasiones el tratamiento sistémico. Este tratamiento incluye generalmente metotrexato (MTX), ciclosporina (CyA), luz ultravioleta B (UVB), metoxaleno más luz ultravioleta A (PUVA). En Uruguay, los pacientes que no responden a estas terapias no tienen cubierto ningún tratamiento sistémico con medicamentos biológicos. Adalimumab (ADA) y ustekinumab (UKB) son fármacos que tienen aprobado el uso en pacientes con psoriasis en placa, moderada a severa, que no han respondido, son intolerantes o tienen contraindicadas a las terapias sistémicas no biológicas.

Objetivo. Asesorar sobre la inclusión al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) de adalimumab y ustekinumab para el tratamiento en adultos de psoriasis crónica en placas moderada a severa, que no hayan respondido o que tengan una contraindicación o intolerancia a las terapias sistémicas.

Métodos. Para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con adalimumab y ustekinumab se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados. Posteriormente se realizó un meta-análisis de las principales variables de eficacia y seguridad.

Resultados. Los pacientes tratados con ambos medicamentos mostraron resultados de eficacia superiores a los pacientes tratados con placebo. Los sujetos que recibieron ADA y UKB presentaron una mayor probabilidad de lograr una reducción del 75% en el índice PASI (%PASI 75) respecto al grupo control, (RR¹ 11,22 IC95% [4,49-16,84] y RR 17,39 IC95% [12,15-24,90] respectivamente). PASI es un índice que permite evaluar la severidad de la enfermedad, considerando la severidad de las lesiones y la superficie corporal afectada. La escala va de 0 (sin enfermedad) a 72 (severidad máxima).

Similares resultados fueron obtenidos para el porcentaje de pacientes que alcanzaron un PGA de 0-1 (%PGA 0-1), (RR 12,10 IC95% [8,25-17,74] y RR 13,79 IC95% [10,11-18,81], para ADA y UKB respectivamente). El PGA evalúa la severidad de la enfermedad según la impresión global del médico. La escala comprende del 0 (ausente o “clear”) a 6 (mayor severidad).

¹RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza de 95%.



La reducción del índice DLQI mostró también resultados que favorecen al grupo que recibió tratamiento activo, (Reducción absoluta -6,47 IC95% [-7,24- -5,70] y Absolute reduction -8,36 IC95% [-8,97 - -7,75]). El DLQI es una escala de calidad de vida desarrollada específicamente para enfermedades dermatológicas. Este instrumento consiste en 10 preguntas relacionadas a situaciones del paciente como actividades diarias, relaciones personales, estudios y trabajo, síntomas, etc., resultando en una escala del 0 al 30, donde 0 significa que no hay afectación de la calidad de vida.

En cuanto a seguridad, los pacientes tratados con ADA presentaron una mayor probabilidad de desarrollar infecciones respecto al grupo control (OR^2 : 1,30 IC95% [1,02-1,66]) y mayor probabilidad de alteración de la función hepática (OR : 3,94 IC95% [1,26-12,33]). Si bien existe una tendencia, el riesgo de infecciones no resultó en un aumento significativo para los pacientes tratados con UKB. No se verificaron diferencias significativas para los eventos adversos graves y abandonos del tratamiento debido a eventos adversos para ninguno de los fármacos.

Dado que no existen ensayos cabeza a cabeza que comparen ADA vs UKB, se realizó una comparación indirecta para las variables %PASI 75 y %PGA 0-1. Los resultados favorecen a UKB sobre ADA para %PASI 75 (ADA vs UKB, RR : 0,56 IC95% [0,32-0,98]). No hubo diferencias significativas para %PGA 0-1.

Discusión. Los ensayos de adalimumab presentan una sensible menor proporción de pacientes que habían sido tratados previamente con terapias sistémicas no biológicas (22,8% a 42,0%), respecto a los ensayos de ustekinumab (55,4% a 75,9%). Considerando que el objetivo de este informe es determinar la eficacia y seguridad de estos medicamentos en pacientes que no han respondido al tratamiento sistémico no biológico, se puede concluir que los ensayos de adalimumab se encuentran significativamente más alejados de la población objetivo. Por lo tanto, la evidencia correspondiente a ustekinumab refleja de mejor forma la población de potenciales usuarios.

La comparación indirecta de eficacia de adalimumab versus ustekinumab, mostró una ventaja para éste último en la proporción de pacientes que logran alcanzar una reducción del 75% en el índice PASI, considerado actualmente como la variable de mayor relevancia en psoriasis. En cuanto a seguridad parece existir una ventaja de UKB sobre ADA, sin embargo estos resultados provienen de un número insuficientes de pacientes y con tiempos de seguimientos cortos, por lo que deben ser considerados con cautela. Específicamente en lo que concierne al riesgo de infecciones graves, han surgido alertas de agencias regulatorias respecto al aumento de infecciones oportunistas. En particular, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos ha alertado sobre el riesgo aumentado de este tipo de infecciones en pacientes tratados con fármacos anti-TNF

Conclusiones. Tomando en cuenta únicamente los resultados de eficacia y seguridad, ustekinumab parece mostrar una ventaja respecto a adalimumab para el tratamiento de psoriasis en placa moderada a severa. Una eventual inclusión de ustekinumab, debería considerarse preferencialmente en el contexto clínico de pacientes con enfermedad severa y

²OR: odd ratio.



que no respondieron a las terapias sistémicas no biológicas. Esta población sería la de mayor beneficio en incremento de la calidad de vida, tomando en cuenta además que no cuentan con tratamientos disponibles.

Se recomienda la realización de una evaluación económica para decidir la inclusión de ustekinumab.

EFFICACY AND SAFETY OF ADALIMUMAB AND USTEKINUMAB FOR THE TREATMENT OF CHRONIC PSORIASIS

ABSTRACT

Introduction. Psoriasis is a chronic inflammatory disease affecting 1 to 2% of the population. The condition is characterized by a broad clinical heterogeneity, with periods of remission and exacerbation, presenting cutaneous and extracutaneous manifestations, mostly in psoriatic arthritis. The severity of the disease is considered moderate to severe in 20% of patients, justifying the use of a systemic treatment approach in these cases. This treatment usually includes Methotrexate (MTX), Cyclosporine (CyA), Ultraviolet B (UVB), Methoxsalen plus Ultraviolet A light (PUVA). In Uruguay, patients who do not respond to these therapies do not have any health coverage to access treatment with biologic drugs. Adalimumab (ADA) and Ustekinumab (UKB) have been approved for the treatment of plaque psoriasis (moderate to severe) in patients who are either non-respondents, or intolerant to other treatments or in cases where non-biological systemic therapy is contraindicated.

Objective. To assess efficacy and safety of Adalimumab, and Ustekinumab for its possible inclusion in the Uruguayan National Formulary for the treatment of chronic (moderate to severe) plaque psoriasis in adults, who are either non-respondents, or intolerant to other treatments or in cases where non-biological systemic therapy is contraindicated.

Methodology. In order to evaluate the efficacy and safety of Ustekinumab and Adalimumab treatments, a systematic review of randomized clinical trials (RCTs) was performed, followed by an indirect comparison of both drugs.

Results. Patients treated with both drugs showed more efficacious results when compared to patients on placebo. Subjects receiving either UKB or ADA were more likely to achieve a 75% reduction of PASI index (PASI% 75) than their respective control groups (RR 11.22 [95% 4.49-16.84] and RR 17.39 [95% 12.15-24.90], for ADA and UKB respectively). PASI is an index assessing the severity of the condition [ranging from 0 (no disease) to 72 (maximum severity)], taking into account the severity of injuries and the magnitude of the affected body area.

Positive results were also obtained for the percentage of patients achieving a AGP 0-1 (% AGP 0-1), (RR 12.10 [95% 8.25-17.74] and RR 13.79 [95% 10.11-18.81]), for ADA and UKB respectively). AGP assesses the severity of the condition according to clinical evaluation. This scale ranges from 0 (absent or "clear") to 6 (most severe).



Furthermore, a reduction in the DLQI index showed favourable results for the active treatment group (Absolute reduction -8.36 [95% CI -8.97 to -7.75], for ADA and Absolute reduction -6.47 [95% CI -7.24 to -5.70] for UKB). DLQI is a quality of life scale developed specifically for dermatological conditions. It consists of 10 questions related to the patient's daily activities, relationships, work and study, symptoms, etc. The scale ranges from 0 to 30 where 0 corresponds to no impact on the patient's quality of life.

Concerning safety, ADA-treated patients were more likely to develop infections compared to controls (OR 1.30; 95%CI 1.02-1.66) and a greater likelihood of impaired liver function (OR 3.94 95%CI 1.26-12.33). While there was a trend, the risk of infections did not result in a significant increase in those patients treated with UKB. No significant difference was observed for serious adverse events and for treatment discontinuation due to adverse events for either drugs.

Since there were no trials comparing UKB versus ADA, an indirect comparison was performed for the % PASI 75 and PGA 0-1% variables. For % PASI 75 (ADA vs UKB, RR 0.56, 95%CI 0.32-0.98), there was a statistically significant result in favour of UKB compared to ADA. No significant difference was found for % PGA 0-1.

Discussion. Trials using Adalimumab showed a lower proportion of patients previously treated with systemic non-biological therapies (22.8% vs 42.0%) compared to those using Ustekinumab (55.4% vs 75.9 %). Considering that the purpose of the present report is to determine efficacy and safety of these drugs in patients not responding to non-biological systemic treatment, it appears that the population in Adalimumab's trials do not completely fit the target population of the present report. Therefore, the scientific evidence indicates a superiority of Ustekinumab's trials when considering the population of potential users.

The indirect comparison of Ustekinumab versus Adalimumab showed a relatively higher advantage for Ustekinumab when assessing %PASI 75 (the most important variable for psoriasis). Regarding safety, UKB shows a discrete advantage over ADA. However, these findings result from an insufficient number of patients and short follow-up times, and should be considered with caution. Particularly, when it comes to risk of serious infections, there have been some alerts from Regulatory Agencies of an increase in opportunistic infections with the use of these drugs. Specifically, the Food and Drug Administration of the United States (FDA) has warned of an increased risk for these infections in patients treated with anti-TNF.

Conclusions. When considering only the results of efficacy and safety, Ustekinumab seems to present more advantages over Adalimumab, in treating moderate to severe plaque psoriasis. The possible inclusion of Ustekinumab in the Uruguayan National Formulary should be considered if possible in clinical settings of patients with a severe level of psoriasis and also not responding to non-biological systemic therapies. The quality of life of this population would be expected to increase, considering that there are no other treatments available. An economic evaluation is recommended to decide the inclusion of Ustekinumab into the National Formulary.



INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que presenta una prevalencia del 1,3% en la población española (Ferrándiz C, 2001), caracterizándose por su gran heterogeneidad clínica, con periodos de remisión y exacerbación. En ocasiones se pueden reconocer factores desencadenantes de los empujes como traumatismos, infecciones, fármacos, trastornos psicológicos, climáticos, o situaciones hormonales de la mujer (como pubertad, menopausia o el parto). En un 20 % de los pacientes la severidad de la enfermedad se considera moderada a grave, y justifica en ocasiones el tratamiento sistémico. Entre el 20 al 30% de los pacientes presentan artritis psoriásica con compromiso variable de pequeñas y grandes articulaciones, desde dactilitis, entesitis hasta espondilitis, lo que requiere un tratamiento agresivo desde el inicio para evitar secuelas (Mease, 2006). La etiología de la psoriasis se desconoce, aunque presenta predisposición genética principalmente en la población masculina, considerándose que se trata de una enfermedad causada por la interacción de diversos genes con el sistema inmune y factores ambientales, que determina una activación de los linfocitos T cutáneos y los queratinocitos de la epidermis, con aumento en la expresión de citocinas T1 y factor de necrosis tumoral (TNF), entre otros mediadores, que determinan un fenotipo cutáneo inflamatorio con alteraciones en la proliferación y diferenciación de los queratinocitos y la vascularización cutánea. La biopsia de las lesiones presenta un cuadro característico que permite hacer diagnóstico en caso de duda.

Aunque la mortalidad atribuible a la psoriasis es mínima, ésta conlleva una morbilidad significativa, con una gran afectación de la calidad de vida (Puig-Sanz, 2007), dado el detrimento del aspecto físico de la persona y por las repercusiones articulares, que pueden provocar invalidez.

Los tratamientos tópicos de la psoriasis son recomendados en pacientes candidatos a terapias localizadas, sin embargo cuando este tratamiento no es factible se prefiere la terapia sistémica y/o fototerapia. Generalmente estos tratamientos sistémicos incluyen metotrexato (MTX), ciclosporina (CyA), luz ultravioleta B (UVB), metoxaleno más luz ultravioleta A (PUVA), retinoides orales y agentes biológicos (Menter A, 2008). En Uruguay no se encuentran cubiertos medicamentos biológicos para el tratamiento de la psoriasis en el anexo 3 del FTM.



DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA EN EVALUACIÓN

Medicamentos en evaluación

Nombre comercial:	Adalimumab:Humira®.
Forma farmacéutica:	Solución inyectable.
Presentación:	Jeringas pre-llenadas.
Vía de administración:	Adalimumab Subcutánea.
Laboratorio:	Adalimumab: Abbott Laboratories Uruguay S.A.
Indicación terapéutica:	Tratamiento de psoriasis crónica en placas moderada a severa en adultos, que no hayan respondido o que tengan una contraindicación o intolerancia a la terapia sistémica.
Nº de registro:	39644
Validez:	3 de octubre de 2013.
Nombre comercial:	Ustekinumab: Stelara®.
Forma farmacéutica:	Solución inyectable.
Presentación:	Envase x 1 vial con 0,5 mL.
Vía de administración:	Subcutánea.
Laboratorio:	Johnson & Johnson Uruguay S.A.
Indicaciones terapéuticas:	Tratamiento de psoriasis crónica en placas moderada a severa en adultos, que no hayan respondido o que tengan una contraindicación o intolerancia a las terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y fototerapia.
Nº de registro:	42712
Validez:	9 de marzo de 2015.



OBJETIVOS

Objetivo principal

Asesorar sobre la inclusión al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) de adalimumab y ustekinumab para el tratamiento en adultos de psoriasis crónica en placas moderada a severa, que no hayan respondido o que tengan una contraindicación o intolerancia a las terapias sistémicas.

Objetivos específicos

- i) Determinar la seguridad y eficacia de adalimumab para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas moderada a severa, en pacientes adultos no hayan respondido o que tengan una contraindicación o intolerancia a las terapias sistémicas.
- ii) Determinar la seguridad y eficacia de ustekinumab para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas moderada a severa, en pacientes adultos no hayan respondido o que tengan una contraindicación o intolerancia a las terapias sistémicas.
- iii) Determinar la seguridad y eficacia comparativa entre adalimumab e ustekinumab para la indicación de uso evaluada.

METODOLOGÍA

Estrategia

Para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con adalimumab y ustekinumab se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECAs), ensayos clínicos controlados (ECCs) y revisiones sistemáticas (RSs). En caso de encontrar una RS de la Cochrane, se procedió a actualizar la misma. En caso de encontrar únicamente una RS “no Cochrane” de calidad evaluada, se procedió a realizar una revisión sistemática de toda la evidencia y se compararon los resultados de la búsqueda con dicha revisión.



Criterios de búsqueda. La búsqueda fue realizada en las siguientes bases electrónicas:

PubMed, la base de ensayos clínicos de la Biblioteca Cochrane (vía <http://regional.bvsalud.org>) y en el Centre for Review and Dissemination de la Universidad de York.

En PubMed la búsqueda fue realizada con las siguientes palabras claves y sin restricciones de idioma: *"(("ustekinumab"[Supplementary Concept] OR "ustekinumab"[AllFields]) OR ("adalimumab"[Supplementary Concept] OR "adalimumab"[AllFields])) AND ("psoriasis"[MeSHTerms] OR "psoriasis"[AllFields]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR RandomizedControlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR ControlledClinical Trial[ptyp] OR MulticenterStudy[ptyp])."* Adicionalmente se realizó una búsqueda manual de la bibliografía relevante de los artículos seleccionados.

En la base de ensayos clínicos de la Biblioteca Cochrane y en el Centre for Review and Dissemination, se introdujeron los mismos términos que en PubMed: *"(adalimumab OR ustekinumab AND psoriasis)"*. La fecha de búsqueda en estas bases fue el 07/02/2012.

Se buscó también Informes de Evaluación de Tecnologías de otras Agencias para estos medicamentos en la misma indicación de uso.

Selección de estudios. Sobre el total de resultados encontrados, se realizó una primera selección revisando título y resumen de cada publicación, descartando las que no cumplían con los criterios de inclusión. Luego se realizó una segunda revisión por pares para la selección final, según los criterios de inclusión previamente establecidos.

Criterios de inclusión de los estudios. Ensayos aleatorizados y ensayos controlados en el cual las ramas de tratamiento difirieran únicamente en la administración de adalimumab o ustekinumab. Además se incluyeron estudios que comparen adalimumab versus ustekinumab. Los pacientes incluidos deben haber sido diagnosticados con psoriasis crónica en placas moderada a severa.

Intervención. *i)* Adalimumab, 80 mg en semana 0, 40 mg en semana 1 y 40 mg cada dos semanas; *ii)* ustekinumab, 45 mg en semana 0, 45 mg en semana 4 y 45 mg cada 12 semanas.



Evaluación potenciales sesgos. Para determinar el riesgo de potenciales sesgos en los estudios se siguieron las recomendaciones de la Cochrane Collaboration Recommendations for Assessing risk of bias (Higgins JP, 2008).

Variables de eficacia (Feldman SR, 2005) (Robinson A, 2012).

- ✓ Porcentaje de pacientes que lograron una reducción de al menos 75% en el Psoriasis Area and Severity Index (PASI 75) entre 12 y 20 semanas de tratamiento. PASI es un índice que permite evaluar la severidad de la enfermedad, considerando la severidad de las lesiones y la superficie corporal afectada. La escala va de 0 (sin enfermedad) a 72 (severidad máxima).
- ✓ Porcentaje de pacientes que lograron una evaluación de 0 o 1 en el Physician's Global Assessment (PGA). El PGA evalúa la severidad de la enfermedad según la impresión global del médico. La escala comprende del 0 (ausente o "clear") a 6 (mayor severidad).
- ✓ Reducción del Dermatology Life Quality Index (DLQI). El DLQI es una escala de calidad de vida desarrollada específicamente para enfermedades dermatológicas. Este instrumento consiste en 10 preguntas relacionadas a situaciones del paciente como actividades diarias, relaciones personales, estudios y trabajo, síntomas, etc., resultando en una escala del 0 al 30, donde 0 significa que no hay afectación de la calidad de vida.

Variables de seguridad.

- ✓ Infecciones por cualquier causa.
- ✓ Alteraciones hepáticas.
- ✓ Eventos adversos graves.
- ✓ Abandono del tratamiento debido a eventos adversos.

Meta-análisis y procesamiento estadístico para comparaciones directas (adalimumab versus placebo y ustekinumab versus placebo). Siempre que fue posible se analizaron los datos por intención de tratar. Para el procesamiento estadístico se utilizó el software RevMan 5.1.2 de la Cochrane, utilizando el método de Mantel-Haenszel para variables dicotómicas y de varianza inversa para variables continuas. Para la evaluación de la heterogeneidad del meta-análisis se calculó el parámetro estadístico I^2 , y se siguieron los criterios definidos en el Cochrane



Handbook for Systematic Reviews of Interventions. El mismo establece que un valor de 0-40% puede no tener relevancia, de 30-60% puede indicar una heterogeneidad moderada, 50-90% es considerado un valor relevante al igual que para valores de 75-100% (Deeks J, 2008). En los casos que el valor de I^2 fue $\geq 50\%$, se intentó identificar la causa de la variabilidad en el diseño de los estudios o las características de los pacientes. Cuando se decidió eliminar un estudio del meta-análisis, se informó por separado los resultados del estudio eliminado. Como criterio general cuando el valor de I^2 resultó menor de 50% se utilizó efecto-fijo para los cálculos estadísticos, para los valores restantes de I^2 se utilizó efecto-variable. Sin embargo, cada meta-análisis fue evaluado caso a caso.

Para las variables de eficacia y seguridad se calcularon los riesgos relativos y odd ratios (OR) respectivamente, con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC95%).

Análisis estadístico para las comparaciones indirectas (adalimumab versus ustekinumab). Dado que no existen comparaciones cabeza a cabeza entre los medicamentos en evaluación, se utilizó el método de comparaciones indirectas. La evidencia generada por este método debe ser interpretada considerando las propias limitantes que tiene este procedimiento. No obstante, cuando no existen comparaciones directas esta es la mejor alternativa actualmente disponible para comparar tratamientos.

La validez de los resultados obtenidos mediante comparaciones indirectas depende de varios factores, siendo especialmente relevante la homogeneidad en las características demográficas de los pacientes que participaron de los estudios para ambos medicamentos. Dado esto, fueron seleccionados algunos de los estudios incluidos para realizar dichas comparaciones, tomando en cuenta principalmente las características de los pacientes y las intervenciones.

Las comparaciones indirectas fueron realizadas con el software ITC de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Wells GA, 2009a) siguiendo los criterios establecidos en la guía "Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisson in Meta-Analysis" de la misma Agencia (Wells GA, 2009b). Para la comparación indirecta se emplearon los resultados obtenidos del meta-análisis de cada fármaco individual, según los criterios descriptos antes, obteniéndose como resultados riesgos relativos y sus correspondientes IC95%.

Evaluación de potenciales de sesgos Para determinar el riesgo de potenciales sesgos en los estudios se siguieron las recomendaciones de la Cochrane Collaboration Recommendations for



Assessing risk of bias(Higgins JPT, 2011)considerando particularmente el enmascaramiento y la asignación del tratamiento.

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda.

La búsqueda en PubMed identificó 301 publicaciones de las cuales 269 fueron descartadas mediante la revisión de título y resumen, siendo las principales causas: ensayos no controlados, estudios que no evalúan seguridad y eficacia, y revisiones no sistemáticas, entre otras. Las 32 publicaciones restantes fueron revisadas a texto completo, incluyéndose en la revisión 10 ensayos clínicos (Tablas 1 y 2).

El sub-análisis (Ortonne JP, 2011) fue excluido debido a que evaluó a pacientes previamente tratados con anti-TNF, siendo esta una población por fuera a la considerada en este informe. El estudio (Bissonnette R, 2010) incluyó pacientes no respondedores a etanercept, por lo que fue excluido de la evaluación por la misma causa. El estudio (Thaçi D, 2010) fue excluido del análisis debido a que ambas ramas de tratamiento contenían adalimumab.

Los estudios artículos (Young MS, 2011) y (Griffiths CE, y otros, 2010) fueron excluidos debido a que comparan ustekinumab versus etanercept, y éste último fármaco no se encuentra incluido en el FTM para el tratamiento de la psoriasis. De todas formas, se comenta en la discusión.

Si bien existen diferencias en la prevalencia entre poblaciones asiática y caucásica, no parece existir diferencias del punto de vista fisiopatológico de la enfermedad (Lew W, 2004). Por otro lado, ensayos clínicos de pequeña escala de medicamentos biológicos en población asiática parecen mostrar menor respuesta respecto a poblaciones caucásicas (Tsai TF, y otros, 2011). Sin embargo, el estudio (Tsai TF, y otros, 2011) presentó resultados similares respecto a la población caucásica, por lo que fue incluido en la evaluación. La misma fundamentación aplica para el estudio (Asahina A, y otros, 2010).

Tabla 1. Ensayos clínicos incluidos en la evaluación de adalimumab.

Referencia	Método	Pacientes	Intervención	N
(Leonardi C, 2011)	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego.	Pacientes con psoriasis crónica en placa moderada a severa, en manos y/o pies, con duración > 6 meses. hfPGA ¹ moderado o mayor.	Semanas 0-16. 1. ADA² 80 mg en semana 0 + 40 mg c2s³. 2. Placebo.	72
(Asahina A, y otros, 2010)	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego.	Pacientes con psoriasis crónica en placa moderada a severa, con duración > 6 meses. Individuos japoneses.	Semanas 0-16. 1. ADA 40 mg c2s. 2. ADA 80 mg en semana 0 + 40 mg c2s. 3. ADA 80 mg c2s. 4. Placebo c2s.	169
(Gordon KB, 2006)	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego.	Pacientes con psoriasis en placa con al menos 1 año de duración, ≥5% de la superficie corporal afectada, no respondedores a terapias tópicas y no tratados anteriormente con anti-TNF.	Semanas 0-12. 1. ADA 80 mg en semana 0 + 40 mg c2s. 2. ADA 80 mg en semana 0 + 40 mg c1s. 3. Placebo.	148
(Menter A, 2008)	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego.	Pacientes con psoriasis con al menos 6 meses de duración, psoriasis en placa estable por 2 meses moderada a severa. ≥10% de la superficie corporal afectada. PASI score ≥12. Pacientes pueden haber recibido tratamiento sistémico previo, incluso fármacos biológicos.	Semanas 0-16. ⁴ 1. ADA 80 mg en semana 0 + 40 mg c2s. 2. Placebo.	1.212
(Saurat JH, y otros, 2008)	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego.	Pacientes con psoriasis en placa con al menos 1 año de duración, psoriasis placa estable por 2 meses moderada a severa. ≥10% de la superficie corporal afectada.	1. ADA 80 mg en semana 0 + 40 mg c2s. 2. MTX⁵ 7,5-25 mg. 3. Placebo.	271

¹Physician's Global Assessment of hands and/orfeet score. ² ADA: adalimumab. ³ Cada 2 semanas. ⁴ Para ver el diseño completo del estudio leer referencia.

⁵ MTX: metotrexato.

Tabla2. Ensayos clínicos incluidos en la evaluación de ustekinumab.

Referencia	Método	Pacientes	Intervención	N
(Tsai TF, y otros, 2011)	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego.	Pacientes con psoriasis en placa moderada a severa. $\geq 10\%$ de la superficie corporal afectada. PASI score ≥ 12 . Pacientes pueden haber recibido terapia sistémica o fototerapia previo periodo de washout. Pacientes de Korea y Taiwan.	1. UKB¹ 45 mg en semanas 0, 4 y 16. 2. Placebo en semanas 0, 4 y UKB 45 mg en semanas 12 y 16.	121
(Leonardi CL, y otros, 2008)	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego.	Pacientes con psoriasis en placa con al menos 6 meses de duración. $\geq 10\%$ de la superficie corporal afectada. PASI score ≥ 12 . Pacientes pueden haber recibido terapia sistémica o fototerapia previo periodo de washout.	Fase controlada con placebo (hasta semana 12) ² 1. UKB 45 mg en semanas 0, 4 y c12s³. 2. UKB 90 mg en semanas 0, 4 y c12s. 3. Placebo en semanas 0 y 4.	976
(Papp KA, y otros, 2008)	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego.	Pacientes con psoriasis en placa con al menos 6 meses de duración. $\geq 10\%$ de la superficie corporal afectada. PASI score ≥ 12 . Pacientes pueden haber recibido terapia sistémica o fototerapia previo periodo de washout.	Fase controlada con placebo (hasta semana 12) ² 1. UKB 45 mg en semanas 0, 4 y c12s³. 2. UKB 90 mg en semanas 0, 4 y c12s. 3. Placebo en semanas 0 y 4.	1.230
(Krueger GG, y otros, 2007)	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego.	Pacientes con psoriasis en placa con al menos 6 meses de duración. $\geq 10\%$ de la superficie corporal afectada. PASI score ≥ 12 . Pacientes pueden haber recibido terapia sistémica o fototerapia previo periodo de washout.	1. UKB 45 mg dosis única. 2. UKB 90 mg dosis única. 3. UKB 45 mg x 4 dosis semanales. 4. UKB 90 mg x 4 dosis semanales. 5. Placebo.	320
(Igarashi A, y otros, 2011)	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego.	Pacientes con psoriasis en placa con al menos 6 meses de duración. $\geq 10\%$ de la superficie corporal afectada. PASI score ≥ 12 . Pacientes japoneses.	Semanas 0-12. 1. UKB 45 mg en semanas 0, 4 y 12. 2. UKB 90 mg en semanas 0, 4 y 12. 3. Placebo en semanas 0, 4 y 12.	160

¹ UKB: ustekinumab. ²Para ver el diseño completo del estudio en la publicación. ³ Cada 12 semanas.

Todos los estudios incluidos, excepto (Saurat JH, y otros, 2008), compararon los medicamentos en evaluación versus placebo. Además no establecieron como criterio de inclusión que los pacientes sean no respondedores a terapia sistémica previa no biológica. Estas características restan validez a los resultados de los estudios, considerando que el objetivo de esta evaluación es determinar la eficacia y seguridad del uso de estos medicamentos en pacientes no respondedores a terapia sistémica no biológica.

El estudio (Saurat JH, y otros, 2008) comparó adalimumab versus metotrexato, siendo el único ensayo que evaluó el medicamento contra una rama activa. Sin embargo, el ensayo no reclutó específicamente la población que tiene como objetivo evaluar este informe (pacientes no respondedores a terapia sistémica previa no biológica). Esta comparación responde a la inclusión de adalimumab como primera línea de tratamiento sistémica, lo cual está por fuera de los objetivos de este informe. En consecuencia, no fueron considerados los resultados de esta comparación dado que responden a otra pregunta clínica.

Por otro lado, no existen estudios que comparen adalimumab versus ustekinumab lo que imposibilita conocer la superioridad entre estos medicamentos. Dado esto, se realizó una comparación indirecta entre adalimumab y ustekinumab.

Las principales características demográficas de los pacientes que participaron en los estudios se informan en las tablas 3 y 4.



EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Adalimumab y ustekinumab para el tratamiento de la psoriasis crónica

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Tabla 3. Principales características demográficas de los pacientes participantes de los estudios de adalimumab.

Estudio	Duración de la enfermedad (años)	% de artritis psoriásica	PASI score ¹	PGA ² severa (% pacientes)	% pacientes con TPS-NB ³
(Leonardi C, 2011)	13,8	10,7	7,4	25,3	29,2
(Asahina A, y otros, 2010)	13,9	---	28,4	74,0	42,0¹
(Gordon KB, 2006)	20,0	32,0	16,4	8,5	40,8
(Menter A, 2008)	18,2	27,8	18,9	47,4	22,8
(Saurat JH, y otros, 2008)	18,0	19,2	19,3	45,2 ²	No informa

Se informan medias ponderadas entre las ramas de tratamientos o el total.

PASI score: Psoriasis Area en Severity Index; PGA: Physician's Global Assessment; TPS-NB: terapia previa sistémica no biológica.¹ Porcentaje de pacientes que habían recibido terapia 6 meses previos al screening. ² PGA moderada a severa.

Tabla 4. Principales características demográficas de los pacientes participantes de los estudios de ustekinumab.

Estudio	Duración de la enfermedad	% de artritis psoriásica	PASI score	PGA severa (% pacientes)	% pacientes con TPS-NB ³
(Tsai TF, y otros, 2011)	12,9	14,0	24,1	29,8 ¹	71,1
(Leonardi CL, y otros, 2008)	19,9	33,7	20,2	43,7 ¹	55,4
(Papp KA, y otros, 2008)	20,1	24,9	19,6	39,7 ¹	55,9
(Krueger GG, y otros, 2007)	18,2	19,5	19,1	No informa	61,4
(Igarashi A, y otros, 2011)	16,4	8,9	29,6	No informa	75,9

Se informa medias ponderadas entre las ramas de tratamientos o el total. PASI score: Psoriasis Area en Severity Index; PGA: Physician's Global Assessment; TPS-NB: terapia previa sistémica no biológica.¹ PGA marcado y severo (≥ 4).

Para los ensayos de adalimumab 22,8% a 42,0% de los pacientes habían recibido terapia sistémica previa no biológica, para los estudios que aportaron este dato. La falta de relación entre la población incluida en los ensayos y los potenciales usuarios de este medicamento (de acuerdo a la solicitud de uso) también fue notada por la evaluación del NICE (NICE, 2008). En el caso de



EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Adalimumab y ustekinumab para el tratamiento de la psoriasis crónica

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

ustekinumab, estos porcentajes fueron de 55,4% a 75,9%. Esto muestra que la población en la cual se ensayó ustekinumab responde de mejor forma los objetivos de esta evaluación.

Resultados de eficacia – comparaciones directas (adalimumab versus placebo y ustekinumab versus placebo).

Tabla 5. Resumen de resultados de eficacia.

	%PASI 75 (RR – [IC95%])	%PGA 0-1 (RR – [IC95%])	Reducción DLQI Diferencia media – IC95%
Adalimumab	8,70 ▪ [4,49-16,84] ¹ 11,22 ▪ [7,91-15,91] ²	12,46 ▪ [8,56-18,13]	-6,47 ▪ [-7,24; -5,70]
Ustekinumab	17,39 ▪ [12,15-24,90]	13,79 ▪ [10,11-18,81]	-8,36 ▪ [-8,97 ; -7,75]

RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza de 95%; %PASI 75: porcentaje de pacientes que lograron una reducción de al menos 75% en el Psoriasis Area and Severity Index; %PGA 0-1: Porcentaje de pacientes que lograron una evaluación de 0 o 1 en el Physician's Global Assessment; Reducción DLQI: Reducción del DermatologyLifeQualityIndex.¹Variabilidad del meta-análisis $I^2 = 67\%$. ² Resultado excluyendo el estudio (Saurat JH, y otros, 2008); el parámetro I^2 resulta en 0%.

El meta-análisis de adalimumab para la variable %PASI 75 resulta heterogéneo ($I^2 = 67\%$), siendo el estudio (Saurat JH, y otros, 2008) el que introduce la variabilidad. Esto posiblemente se deba a que el grupo control de este estudio, presentó una mayor respuesta respecto a los grupos controles de los otros estudios. No se ha podido identificar mediante la evaluación de las principales características demográficas la causa de esta mayor respuesta, por lo que se informan los resultados incluyendo y sin incluir este estudio.

Los resultados completos de los meta-análisis se muestran en el Anexo 1.

Resultados de seguridad – comparaciones directas (adalimumab versus placebo y ustekinumab versus placebo).

Los meta-análisis de los resultados de seguridad deben ser interpretados con cautela, debido a que provienen de estudios que no están diseñados para determinar diferencias en este aspecto (Tabla 6).



EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Adalimumab y ustekinumab para el tratamiento de la psoriasis crónica

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Tabla 6. Resumen de resultados de seguridad.

	Infecciones ¹ (OR – [IC95%])	Alteraciones hepáticas (OR – [IC95%])	Eventos adversos graves (OR – [IC95%])	Abandono de tratamiento debido a EA (OR – [IC95%])
Adalimumab	1,30 – [1,02-1,66]	3,94 – [1,26-12,33]	1,07 – [0,53-2,18]	0,92 – [0,49-1,75]
Ustekinumab	1,19 – [0,95-1,49]	0,19 – [0,01-4,05] ²	0,76 – [0,37-1,59]	0,17 – [0,06-0,48]

OR: odd ratio; IC95%: intervalo de confianza de 95%; EA: eventos adversos. ¹Infecciones por cualquier causa. ² Este resultado proviene de un solo ensayo con 121 pacientes, por lo que no confiere una estimación confiable.

Los resultados completos de los meta-análisis se muestran en el Anexo 1.

Resultados de eficacia – comparaciones indirectas (adalimumab versus ustekinumab).

Para las comparaciones indirectas fueron seleccionados estudios que presentaran similares características demográficas entre los pacientes incluidos.

Tabla 7. Estudios incluidos en las comparaciones indirectas.

Estudio	Duración de la enfermedad	% de artritis psoriásica	PASI score ¹	PGA severa (% pacientes) ²	% pacientes con TPS-NB ³
<i>Adalimumab</i>					
(Menter A, 2008)	18,2	27,8	18,9	47,4	22,8
<i>Ustekinumab</i>					
(Leonardi CL, y otros, 2008)	19,9	33,7	20,2	43,7 ¹	55,4
(Papp KA, y otros, 2008)	20,1	24,9	19,6	39,7 ¹	55,9

PASI score: Psoriasis Area and Severity Index; PGA: Physician's Global Assessment; TPS-NB: terapia previa sistémica no biológica. ¹ PGA marcado y severo (≥4).



EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Adalimumab y ustekinumab para el tratamiento de la psoriasis crónica

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Los estudios presentan una razonable similitud en las características de las poblaciones incluidas. La mayor diferencia entre las poblaciones se encuentra en el porcentaje de pacientes que habían recibido terapia sistémica previa no biológica, cuestión que se comentó anteriormente. Esta diferencia podría introducir un sesgo en la comparación, pudiendo favorecer a adalimumab en la comparación.

Las comparaciones indirectas fueron realizadas para las variables de eficacia %PASI 75 y %PGA 0-1. Para variables de seguridad no se realizaron comparaciones indirectas debido a que los resultados pueden ser inciertos, dada la baja frecuencia de los eventos.

Tabla 8. Resultados de eficacia de adalimumab versus ustekinumab.

	%PASI 75	%PGA 0-1
Adalimumab versus ustekinumab (RR)	0,562	1,034
IC 95%	[0,324-0,976]	[0,568-1,882]
Test de asociación	0,067	0,92

RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza de 95%; %PASI 75: porcentaje de pacientes que lograron una reducción de al menos 75% en el Psoriasis Area and Severity Index; %PGA 0-1: Porcentaje de pacientes que lograron una evaluación de 0 o 1 en el Physician's Global Assessment.

Ustekinumab presenta mayor eficacia considerando la proporción de pacientes que logran alcanzar PASI 75.

Otras consideraciones

El estudio (Griffiths CE, y otros, 2010) fue un ensayo controlado que incluyó 903 pacientes, el cual comparó ustekinumab 45mg administrado en semana 0 y 4, ustekinumab 90 mg administrado en semana 0 y 4, y etanercept 50 mg 2 veces por semana. Si bien ustekinumab demostró ser superior en eficacia, esta comparación está por fuera de los objetivos de este informe. Sin embargo es interesante notar que se definió como criterio de inclusión que los pacientes deben ser no



respondedores, intolerantes o tengan contraindicada al menos una de las terapias sistémicas (ciclosporina, metotrexato o PUVA), lo que resulta en una población que se parece más a la objetivo. En este sentido, ustekinumab demostró ser eficaz en esta población de pacientes, siendo superior a etanercept para %PASI 75 ($p<0.001$) y PGA 0-1 ($p<0.001$).

En cuanto a seguridad, los pacientes asignados a ustekinumab presentaron similares resultados respecto a etanercept considerando distintas variables. Sin embargo considerando el primer periodo de 12 semanas del ensayo, tres pacientes tratados con ustekinumab desarrollaron cáncer de piel no melanoma y otro paciente desarrolló un neoplasma oral, mientras que ningún paciente desarrolló cáncer en la rama etanercept.

La frecuencia de dosis de adalimumab es cada 2 semanas mientras que ustekinumab es cada 12 semanas. Esto conlleva a una ventaja en cuanto al confort del paciente y el cumplimiento de la terapia.

Evaluaciones de tecnologías de otras Autoridades Sanitarias.

National Institute for Health and Clinical Excellence.

Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis (NICE, 2008).

Debe tenerse en cuenta que la evaluación del NICE para adalimumab se dio en otro contexto, dado que al momento del informe estaban incluidas otras terapias biológicas (etanercept e infliximab).

La evaluación del NICE indicó que la población incluida en los ensayos de adalimumab no concuerda con la población objetivo del informe, considerando el tratamiento previo con terapia sistémica. Es decir, la no respuesta a terapia previa sistémica no fue un criterio de inclusión. Esta situación fue mencionada anteriormente en este informe.

La evaluación informa que el costo incremental por QALY de adalimumab versus cuidado de sostén fue de £30.500 (USD 45.750) en pacientes con severidad de la enfermedad definida como $DLQI > 10$. La evaluación concluyó que en pacientes con enfermedad moderada ($DLQI \leq 10$), el tratamiento con adalimumab no resulta en un uso costo-efectivo de los recursos del sistema de salud. Sin embargo,



el NICE recomendó el tratamiento con adalimumab en pacientes con enfermedad **severa** y que no respondieron a la terapia sistémica.

National Institute for Health and Clinical Excellence.

Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis (NICE, 2009).

En este informe la evaluación enviada por el fabricante comparó ustekinumab versus adalimumab, efalizumab, etanercept, infliximab y tratamiento sostén. El costo incremental por QALY de ustekinumab 45 mg versus cuidado de sostén fue de £30.664 (USD 45.996) en pacientes con enfermedad moderada a severa. Para 90 mg de dosis (pacientes de más de 100 Kg de peso corporal) el costo incremental por QALY fue de £40.952 (USD 61.428).

La evaluación indica que los resultados muestran una mayor probabilidad de respuesta para el tratamiento con ustekinumab respecto a adalimumab. En cuanto a seguridad, ustekinumab ha sido utilizado en una población menor respecto a los anti-TNF, por lo que sus efectos a largo plazo son más inciertos.

La conclusión final resulta en que el tratamiento con ustekinumab no resulta en un uso costo-efectivo de los recursos del sistema de salud.

Scottish Medicines Consortium.

Ustekinumab, 45mg solution for injection (Stelara®). Assessment N° (572/09) (SMC, 2010).

La principal conclusión del informe fue que ustekinumab logra que una mayor proporción de pacientes alcancen una mejora del 75% en el índice PASI, respecto a los medicamentos anti-TNF. La evaluación recomienda el uso de ustekinumab en el tratamiento de psoriasis en placa moderada a severa en adultos que no respondieron, son intolerantes o tienen contraindicada la terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA.

En cuanto a la seguridad, se informa que los efectos de seguridad a largo plazo son desconocidos, lo que puede constituir una desventaja para el producto.



Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC).

CEDAC Final recommendation and reasons for recommendation. Ustekinumab (Stelara® - Janssen-Ortho Inc.). Chronic to severe plaque psoriasis, 2009 (CADTH, 2009).

Considerando los resultados de los estudios (Leonardi CL, y otros, 2008), (Papp KA, y otros, 2008) y (Griffiths CE, y otros, 2010), el CEDAC recomendó el uso de ustekinumab para el tratamiento de psoriasis severa y debilitante, con *i)* una superficie afectada mayor al 10% en cara, manos, pies o regiones genitales; *ii)* pacientes no respondedores, intolerantes o con contraindicación al tratamiento con metotrexato y ciclosporina; y *iii)* pacientes no respondedores, intolerantes o sin acceso a fototerapia.

Consideraciones farmacoeconómicas.

Se determinó el costo por paciente por año, tomando en cuenta únicamente el precio del medicamento. Debe considerarse que el costo calculado de esta forma difiere conceptualmente del costo que es determinado en los estudios de costo-efectividad, por lo que su interpretación no es la misma (Tabla 9). Se informan los costos del tratamiento para el primer año y segundo (y posteriores), dado que ambos medicamentos tienen una dosis de carga inicial. Los precios de Humira® y Stelara® fueron aportados por Abbott Laboratories Uruguay S.A. y Johnson & Johnson Uruguay S.A., respectivamente.

Tabla 9. Costos del tratamiento por pacientes y por año para los medicamentos evaluados.

Fármaco	Posología	Presentación	Precio de la presentación sin impuestos (\$U)	Costo tratamiento paciente (\$U)	Costo tratamiento paciente (USD) ¹
Adalimumab	80 mg en semana 0, 40 mg en semana 1 y 40 mg cada 2 semanas.	2 jeringas prellenadas de 40 mg c/u.	■	1 ^{er} año – ■ 2 ^{do} año – ■	1 ^{er} año – 10.457 2 ^{do} año – 9.653
Ustekinumab	Sujetos ≤ 100 Kg 45 mg en semana 0, 45 mg en semana 4 y 45 mg cada 12 semanas.	1 ampolla de 45 mg.	■	1 ^{er} año – ■ 2 ^{do} año – ■	1 ^{er} año – 16.880 2 ^{do} año – 13.504
Ustekinumab	Sujetos > 100 Kg 90 mg en semana 0, 90 mg en semana 4 y 90 mg cada 12 semanas.	1 ampolla de 45 mg.	■	1 ^{er} año – ■ 2 ^{do} año – ■	1 ^{er} año – 33.760 2 ^{do} año – 27.008

¹ 1 USD = \$U 19,8.

Discusión

Los pacientes tratados con adalimumab y ustekinumab mostraron mejoras significativas respecto a los pacientes asignados a la rama placebo para las 3 variables de eficacia consideradas en este informe, incluyendo mejoras en la calidad de vida.

En cuanto a seguridad, los pacientes tratados con adalimumab parecen presentar mayor riesgo de infecciones y alteraciones de la función hepática, respecto a los tratados con placebo. El aumento de las infecciones para los anti-TNFs en psoriasis también fue informado por una revisión sistemática, reportando un OR de 1,18 [1,05-1,33](Dommasch ED, 2011). Esta misma revisión no encontró un aumento significativo de la frecuencia de cáncer (OR: 1,48 [0,71-3,09]), sin embargo debe considerarse que este aspecto requiere de mayor número de pacientes y de un seguimiento extenso para obtener resultados concluyentes.

Ustekinumab parece presentar una tendencia a aumentar las infecciones, aunque ésta no resultó significativa. Una revisión sistemática sobre la seguridad de ustekinumab en ensayos controlados, reportó que no se verificaron aumentos significativos en la frecuencia de infecciones y cáncer de los pacientes tratados con ustekinumab versus placebo (Gordon KB, 2011). En cuanto al aumento del riesgo de cáncer, se reitera la misma apreciación hecha para adalimumab.

Ninguno de los medicamentos evaluados presentaron mayor riesgo de ocurrencia de eventos adversos graves y de accidentes cardiovasculares (Ryan C, 2011), considerando las limitaciones de los datos disponibles hasta el momento.

Específicamente en lo que concierne al riesgo de infecciones graves, han surgido alertas de agencias regulatorias respecto al aumento de infecciones oportunistas. En particular, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos ha alertado sobre el riesgo aumentado de infecciones graves en pacientes tratados con fármacos anti-TNFs, las cuales pueden ser de origen bacterial, micótica, viral u otros patógenos (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270849.htm>). Esto hace que sea recomendado un seguimiento cercano de los pacientes, para detectar síntomas que sugieran una infección micótica.

Dado que la tuberculosis se considera una enfermedad emergente en Uruguay y en otras partes del mundo, toma gran jerarquía el uso sistémico de protocolos de prevención en pacientes tratados con estos fármacos. En España, un estudio sobre la incidencia de tuberculosis en pacientes con



enfermedades reumáticas autoinmunes, en el cual los sujetos fueron agrupados por el tratamiento, identificó un aumento en la incidencia de tuberculosis en pacientes tratados con azatioprida, ciclofosfamida y anti-TNFs, respecto a los tratados con metotrexato (Vadillo Font C, 2003).

Por otro lado, las poblaciones en la cuales fueron ensayados ambos medicamentos, difieren en forma relevante en cuanto al porcentaje de pacientes que habían recibido tratamiento previo con terapias sistémicas no biológicas. Los ensayos de adalimumab presentan una sensible menor proporción de pacientes con estas características (22,8% a 42,0%), respecto a los ensayos de ustekinumab (55,4% a 75,9%). Considerando que el objetivo de este informe es determinar la eficacia y seguridad de estos medicamentos en pacientes que no han respondido al tratamiento sistémico no biológico, se puede concluir que adalimumab se encuentra significativamente más alejado de la población objetivo. Por lo tanto, los ensayos de ustekinumab reflejan de mejor forma la población de potenciales usuarios. Además, este medicamento cuenta con el único ensayo que establece como criterio de inclusión haber fallado a una terapia sistémica previa (metotrexato, ciclosporina o PUVA), en el cual demostró ser más eficaz que la rama etanercept (medicamento no considerado en el presente informe).

La comparación indirecta de eficacia de adalimumab versus ustekinumab, mostró una ventaja para éste último en la proporción de pacientes que logran alcanzar una reducción del 75% en el índice PASI, considerado actualmente como la variable de mayor relevancia en psoriasis. Debe tomarse en cuenta que este tipo de evidencia tiene sus limitantes, pero actualmente constituye la mejor herramienta disponible en la ausencia de ensayos clínicos cabeza a cabeza.

Tomando en cuenta únicamente los resultados de eficacia y seguridad, ustekinumab parece mostrar una ventaja respecto a adalimumab para el tratamiento de psoriasis en placa moderada a severa. Una eventual inclusión de ustekinumab, debería considerarse preferencialmente en el contexto clínico de pacientes con enfermedad severa y que no respondieron a las terapias sistémicas no biológicas. Esta población sería la de mayor beneficio en incremento de la calidad de vida, tomando en cuenta además que no cuentan con tratamientos disponibles.

Se recomienda la realización de un estudio costo-efectividad para decidir la inclusión de estos medicamentos.



Bibliografía

Asahina A Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M and Group Adalimumab M04-688 Study Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol.* - 2010. - 4 : Vol. 37. - pp. 299-310.

Bissonnette R Bolduc C, Poulin Y, Guenther L, Lynde CW, Maari C Efficacy and safety of adalimumab in patients with plaque psoriasis who have shown an unsatisfactory response to etanercept. *J Am Acad Dermatol.* - 2010. - 2 : Vol. 63. - pp. 228-34.

CADTH CEDAC Final recommendation and reasons for recommendation. Ustekinumab (Stelara® - Janssen-Ortho Inc.). Chronic to severe plaque psoriasis. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC).. - 2009. - p. <http://cadth.ca/>.

Dommasch ED Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* - 2011. - 6 : Vol. 64. - pp. 1035-50.

Feldman SR Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* - 2005. - Vol. 64. - pp. Suppl 2:ii65-8; discussion ii69-73..

Ferrándiz C Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandía A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* - 2001. - 1 : Vol. 15. - pp. 20-3.

Gordon KB Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, Heffernan M, Miller B, Hamlin R, Lim L, Zhong J, Hoffman R, Okun MM Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* - 2006. - 4 : Vol. 55. - pp. 598-606.

Gordon KB Papp KA, Langley RG, Ho V, Kimball AB, Guzzo C, Yeilding N, Szapary PO, Fakharzadeh S, Li S, Hsu MC, Reich K. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (Part II of II): Results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* - 2011. - p. [Epub ahead of print].

Griffiths CE Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, Guzzo C, Xia Y, Zhou B, Li S, Dooley LT, Goldstein NH, Menter A and Group ACCEPT Study Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med.* - 2010. - 2 : Vol. 362. - pp. 118-28.

Higgins JPT Green S Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. - [s.l.] : Versión 5.1.0 (updated March 2011), 2011. - The Cochrane Collaboration. - Available from www.cochrane-handbook.org.



Igarashi A Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H and GROUP THE JAPANESE USTEKINUMAB STUDY Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: Long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol.* - 2011. - pp. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01347.x.

Krueger GG Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Dooley LT, Lebwohl M and Group CNTO 1275 Psoriasis Study A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med.* - 2007. - 6 : Vol. 356. - pp. 580-92.

Leonardi C Langley RG, Papp K, Tying SK, Wasel N, Vender R, Unnebrink K, Gupta SR, Valdecantos WC, Bagel J Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Dermatol.* - 2011. - 4 : Vol. 147. - pp. 429-36.

Leonardi CL Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB and investigators PHOENIX 1 study Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* - 2008. - 9625 : Vol. 371. - pp. 1665-74.

Lew W Bowcock AM, Krueger JG Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and "Type 1" inflammatory gene expression. *Trends Immunol.* - 2004. - 6 : Vol. 25. - pp. 295-305.

Mease P. Psoriatic Arthritis Update. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases.* - 2006. - 1 : Vol. 64. - pp. 25-31.

Menter A Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, Lebwohl M, Koo JY, Elmets CA, Korman NJ, Beutner KR, Bhushan R Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* - 2008. - 5 : Vol. 58. - pp. 826-50.

Menter A Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Strober BE, Kaul M, Gu Y, Okun M, Papp K Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* - 2008. - 1 : Vol. 58. - pp. 106-15.

NICE Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis. *National Institute of Clinical Excellence.* - 2008.

NICE Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. *National Institute for Health and Clinical Excellence.* - 2009.

Ortonne JP Chimenti S, Reich K, Gniadecki R, Sprøgel P, Unnebrink K, Kupper H, Goldblum O, Thaçi D Efficacy and safety of adalimumab in patients with psoriasis previously treated with anti-tumour necrosis factor agents: subanalysis of BELIEVE. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* - 2011. - 9 : Vol. 25. - pp. 1012-20.



Papp KA Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu MC, Wang Y, Li S, Dooley LT, Reich K and investigators PHOENIX 2 study Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. - 2008. - 9625 : Vol. 371. - pp. 1675-84.

Puig-Sanz L La psoriasis, ¿una enfermedad sistémica?. *Actas Dermosifiliogr*. - 2007. - Vol. 98. - pp. 396-402.

Robinson A Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): Why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. - 2012. - 3 : Vol. 66. - pp. 369-75..

Ryan C Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, Langley RG, de Lemos JA, Daoud Y, Blankenship D, Kazi S, Kaplan DH, Friedewald VE, Menter A. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. - 2011. - 8 : Vol. 306. - pp. 864-71..

Saurat JH Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A and Investigators CHAMPION Study Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. - 2008. - 3 : Vol. 158. - pp. 558-66.

SMC Ustekinumab, 45mg solution for injection (Stelara). Assessment No. (572/09) [Journal]. - 2010. - p. <http://www.scottishmedicines.org.uk>.

Thaçi D Ortonne JP, Chimenti S, Ghislain PD, Arenberger P, Kragballe K, Saurat JH, Khemis A, Sprøgel P, Esslinger HU, Unnebrink K, Kupper H A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol*. - 2010. - 2 : Vol. 163. - pp. 402-11.

Tsai TF Ho JC, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen YK, Li S, Kim KJ, Kim TY, Choi JH, Youn JI and Investigators PEARL Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci*. - 2011. - 3 : Vol. 63. - pp. 154-63.

Vadillo Font C Hernández-García C, Pato E, Morado IC, Salido M, Júdez E, Macarrón P, et al. Incidencia y características de la tuberculosis en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes. *Rev Clin Esp*. - 2003. - 4 : Vol. 203. - pp. 178-82.

Wells GA Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa : Candian Agency for Drugs and Technology in Health. - 2009a.



EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Adalimumab y ustekinumab para el tratamiento de la psoriasis crónica

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Wells GA Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Treatment Comparisson [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technology in Health.. - 2009b.

Young MS Horn EJ, Cather JC The ACCEPT study: ustekinumab versus etanercept in moderate-to-severe psoriasis patients. Expert Rev Clin Immunol. - 2011. - 1 : Vol. 7. - pp. 9-13.



EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Adalimumab y ustekinumab para el tratamiento de la psoriasis crónica

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Anexo

Resultados de eficacia

Figura 1. Meta-análisis de adalimumab para porcentaje de pacientes que alcanzaron PASI 75.

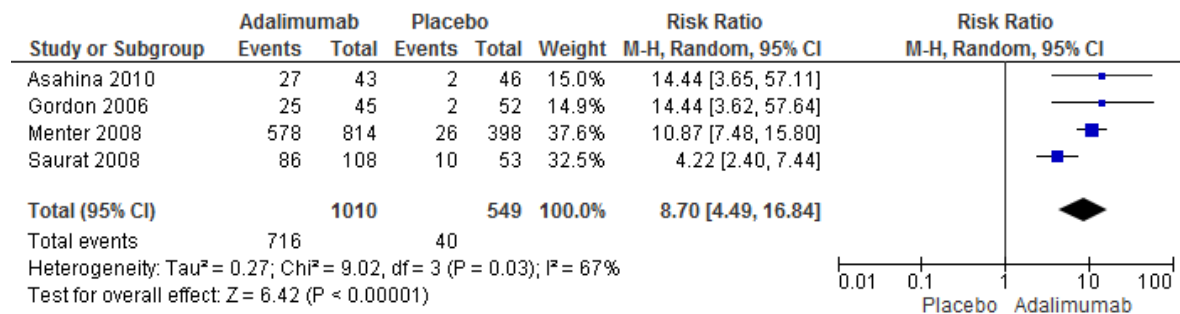


Figura 2. Meta-análisis de adalimumab para porcentaje de pacientes con PGA 0-1.

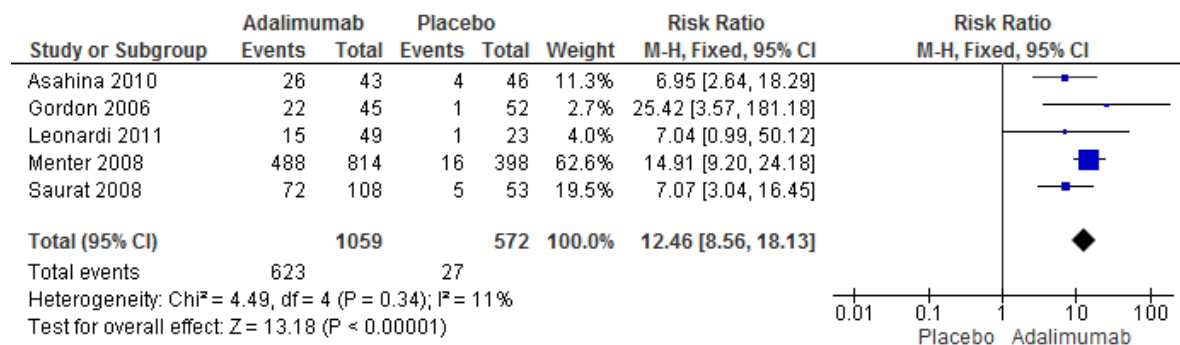
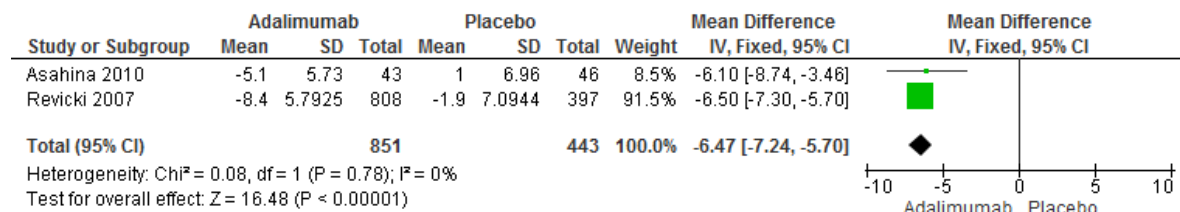


Figura 3. Meta-análisis de adalimumab para reducción en la escala DLQI.





EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Adalimumab y ustekinumab para el tratamiento de la psoriasis crónica

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Figura 4. Meta-análisis de ustekinumab para porcentaje de pacientes que alcanzaron PASI 75.

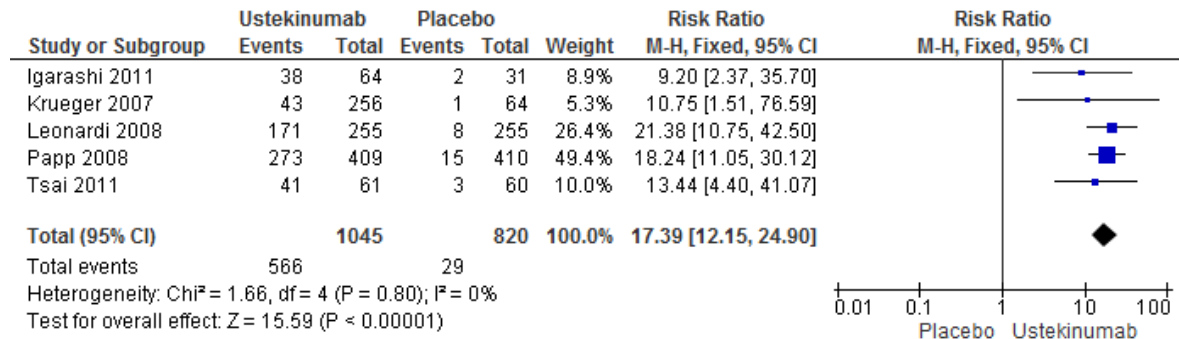


Figura 5. Meta-análisis de ustekinumab para porcentaje de pacientes con PGA 0-1.

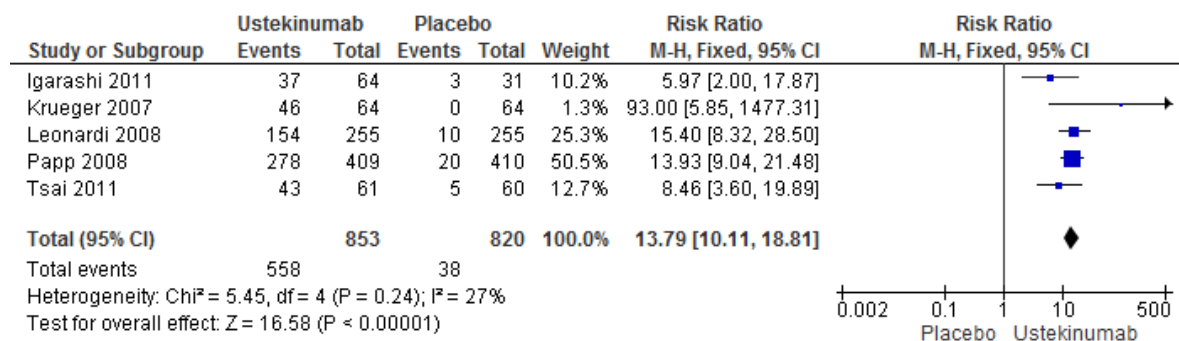
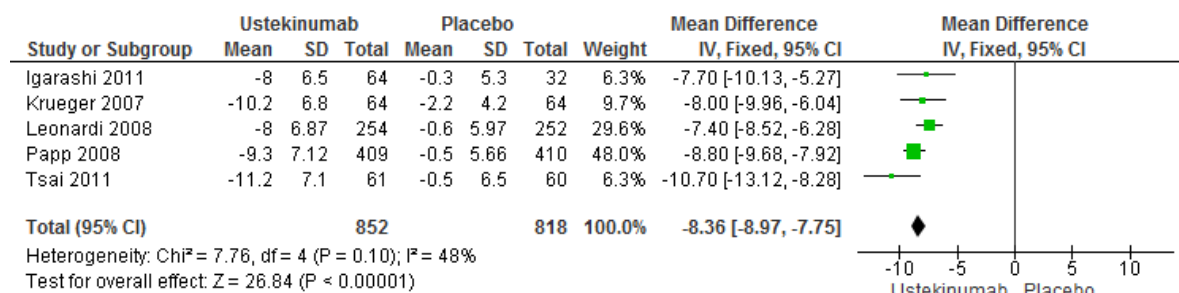


Figura 6. Meta-análisis de ustekinumab para reducción en la escala DLQI.





EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Adalimumab y ustekinumab para el tratamiento de la psoriasis crónica

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Resultados de seguridad

Figura 7. Meta-análisis para frecuencia de infecciones en pacientes tratados con adalimumab versus placebo.

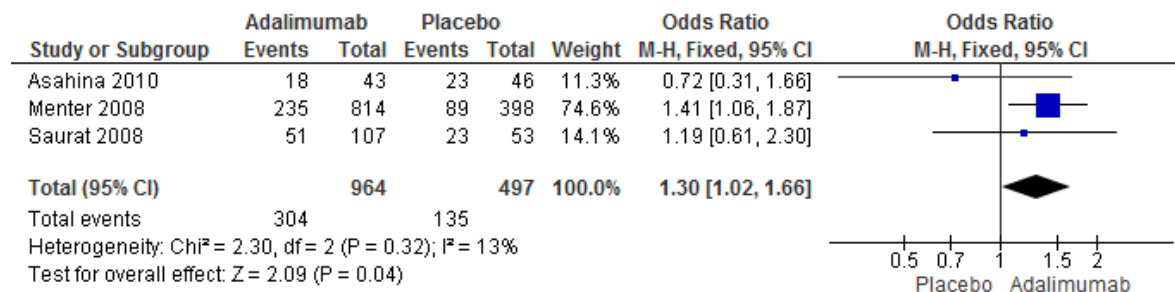


Figura 8. Meta-análisis para frecuencia de alteraciones hepáticas en pacientes tratados con adalimumab versus placebo.

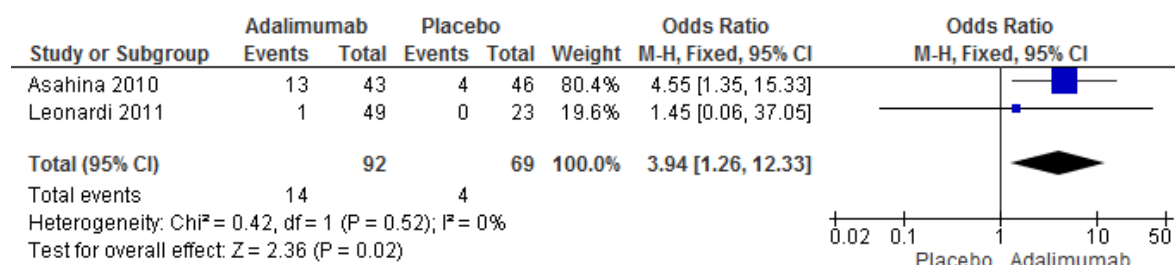
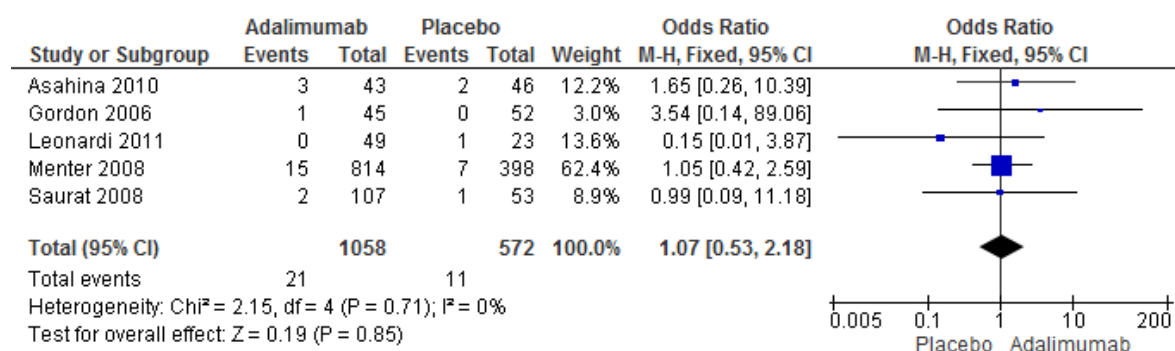


Figura 9. Meta-análisis para frecuencia de eventos adversos graves en pacientes tratados con adalimumab versus placebo.



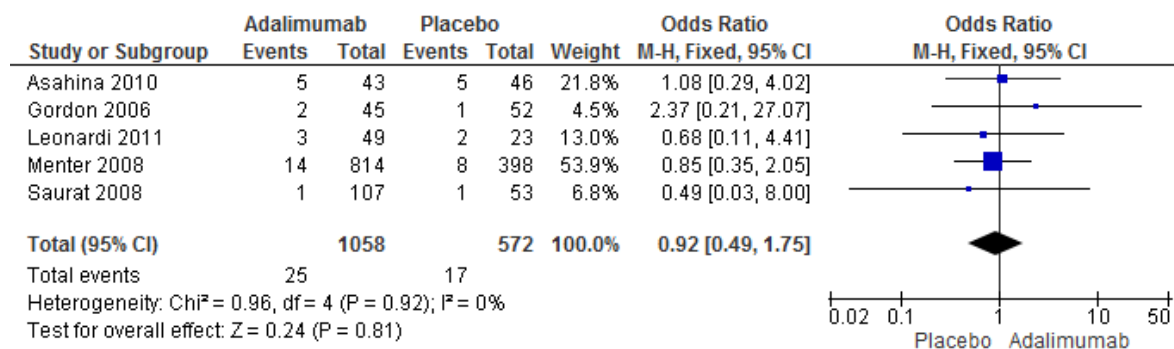


EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Adalimumab y ustekinumab para el tratamiento de la psoriasis crónica

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Figura 10. Meta-análisis para frecuencia de abandono del tratamiento debido a eventos adversos en pacientes tratados con adalimumab versus placebo.





EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Adalimumab y ustekinumab para el tratamiento de la psoriasis crónica

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Figura 11. Meta-análisis para frecuencia de infecciones en pacientes tratados con ustekinumab versus placebo.

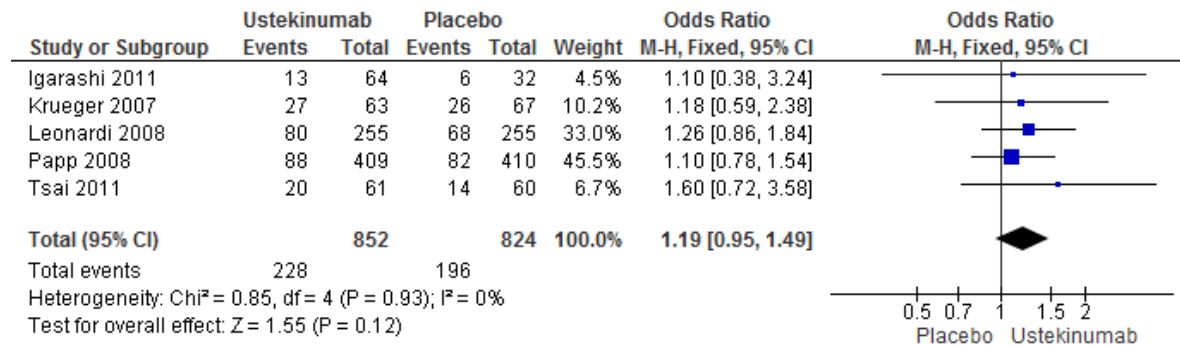


Figura 12. Odd ratio para frecuencia de eventos hepáticos en pacientes tratados con ustekinumab versus placebo (único estudio).

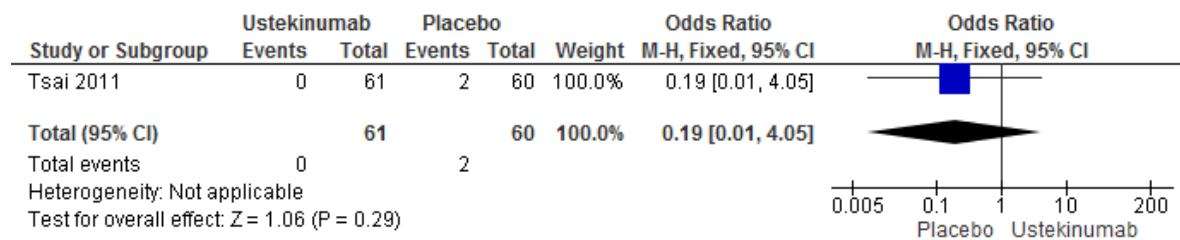
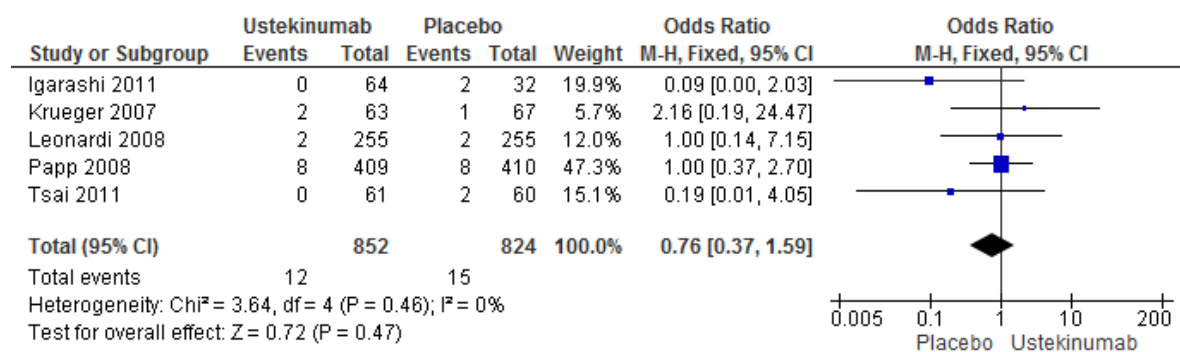


Figura 13. Meta-análisis para frecuencia de eventos adversos graves en pacientes tratados con ustekinumab versus placebo.





EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Adalimumab y ustekinumab para el tratamiento de la psoriasis crónica

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Figura 14. Meta-análisis para frecuencia de abandono del tratamiento debido a eventos adversos en pacientes tratados con adalimumab versus placebo.

